

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
14 avril 2005 (14.04.2005)

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 2005/033104 A1**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**  
**C07D 417/06**, 413/06, 403/06, 421/06,  
A61K 31/423, 31/428, 31/536, 31/5415

**(74) Mandataires :** CATHERINE, Alain etc.; 7 rue de  
Madrid, F-75008 Paris (FR).

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
PCT/FR2004/050471

**(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) :** AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PII,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**(22) Date de dépôt international :**  
29 septembre 2004 (29.09.2004)

**(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) :** ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(25) Langue de dépôt :** français

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

**(30) Données relatives à la priorité :**  
0311397 29 septembre 2003 (29.09.2003) FR

**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :** YANG  
JI CHEMICAL COMPANY, LTD [KR/KR]; 638-6  
Sunggak-dong, Ansan Kyunggi-Do (KR).

**(72) Inventeurs; et**

**(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :** PARK,  
Chang-Ha [KR/KR]; 28-905 Hanyang Apt., Bonou Dong  
880, Sangrok-Gu, Ansan City Kyunggi-Do (KR). YOUS,  
Saïd [FR/FR]; 10 Rue Lamartine, Appt 12, F-59120 Loos  
(FR). NATIVELLE-SERPENTINI, Céline [FR/FR];  
19 rue Maréchal Leclerc, F-50160 Thorigny Sur Vire  
(FR). SERALINI, Gilles-Eric [FR/FR]; 148 Rue Haute  
Le Plain, F-14670 Janville (FR). CHANG, Soon-Jae  
[KR/KR]; 172-40 Maethan-Dong, Paldal-Gu, Suwon City  
Kyunggi-Do (KR). LESIEUR, Daniel [FR/FR]; 20 Rue  
de Verdun, F-59147 Gondrecourt (FR).

**(54) Title:** USE OF A COMPOUND OF FORMULA (I) AS AN INHIBITOR OF AROMATASE FOR THERAPEUTIC PUR-  
POSES AND COMPOUNDS OF FORMULA (I) THEREAS

**(54) Titre :** UTILISATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I) INHIBITEUR DE L'AROMATASE A DES FINS THERAPEU-  
TIQUES ET COMPOSES DE FORMULE (I) EN TANT QUE TELS

**(57) Abstract:** The invention relates to the use of a compound of formula (I) as an inhibitor of aromatase for the production of a pharmaceutical composition for the treatment of cancer or psoriasis. The invention also relates to compounds of formula (I), particularly the use thereof as active ingredients of a medicament.

**(57) Abrégé :** L'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) inhibiteur de l'aromatase pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'un cancer ou du psoriasis. Elle est également relative aux composés de formule (I), notamment pour leur utilisation à titre de principes actifs d'un médicament.

**WO 2005/033104 A1**

**Utilisation d'un composé de formule (I) inhibiteur  
de l'aromatase à des fins thérapeutiques  
et composés de formule (I) en tant que tels**

**DOMAINE DE L'INVENTION**

5

La présente invention se rapporte à de nouveaux composés inhibiteurs de l'aromatase et à leur utilisation dans le domaine médical, et plus spécifiquement dans la prévention et le traitement d'un cancer, particulièrement un cancer du sein, ou du psoriasis.

10

**ART ANTERIEUR**

15 Certains dérivés des benzazolinones et plus particulièrement de la benzoxazolinone, ont déjà été décrits pour leurs propriétés gonadotropes, antiprolifératives et immunomodulatrices (BERGER et al. 1981 ; BUTTERSTEIN, et al. 1988 ; SCHADLER et al. 1988).

20 Au cours des dix dernières années, une classe de composés azolés (imidazoles et triazoles) a montré une activité inhibitrice de l'aromatase ayant conduit à leur utilisation dans le traitement de certains cancers du sein (KUIJPERS et al. 1998 ; SERALINI et al. 2001 ; BRODIE et al. 2002).

25 On a montré que, chez les mammifères, et en particulier les humains, les œstrogènes sont synthétisés à partir des androgènes par catalyse enzymatique avec l'aromatase. Il est couramment admis qu'une inhibition de l'aromatase est utile dans la prévention ou le traitement de troubles et de pathologies associées aux œstrogènes chez les mammifères, tels que le cancer du sein. Les autres maladies associées 30 aux œstrogènes qui peuvent être traitées avec un composé inhibiteur de l'aromatase incluent l'endométriose, le cancer du col de l'utérus, le cancer des ovaires, le syndrome des ovaires polykystiques. On considère aussi qu'un composé inhibiteur de l'aromatase est utile pour le contrôle de la conception. Plus particulièrement, dans le cas du cancer du sein, il est dit qu'un composé inhibiteur de l'aromatase peut être avantageusement utilisé, en remplacement d'un traitement chirurgical 35 classique tel que l'ovariectomie ou encore l'adénalectomie.

On sait aussi qu'un composé inhibiteur de l'aromatase est utile dans la prévention ou le traitement du cancer de la prostate.

On a aussi mis en évidence l'intérêt d'utiliser un composé inhibiteur de l'aromatase pour le traitement du psoriasis.

5 On a notamment décrit des composés oléfiniques inhibiteurs de l'aromatase comprenant un ou plusieurs hétérocycles dans la demande de brevet européen n° EP-299 683. D'autres composés inhibiteurs de l'aromatase, tels que le composé désigné « TAN-931 », ont été décrits dans la demande de brevet européen n° EP-342 665. On connaît aussi  
10 10 des composés inhibiteurs de l'aromatase diarylalkyl hétérocycliques tels que ceux décrits dans la demande PCT n° WO 94/13645 ou dans la demande PCT n° WO 02/087571. On connaît également des dérivés hétérocycliques d'aralkyle inhibiteurs de l'aromatase, comme décrit dans la demande de brevet européen n° EP-296 749. On a aussi décrit des  
15 15 composés inhibiteurs de l'aromatase constitués de dérivés imidazolyl ou triazolyl de pyridine ou de dihydropyridine substituée par un phényle, comme dans les demandes de brevet européen n° EP-755 931 et n° EP-533 504, ou encore dans la demande PCT n° WO 90/06923. Des inhibiteurs de l'aromatase tricycliques condensés ont aussi été décrits  
20 20 dans la demande de brevet européen n° EP-360 324.

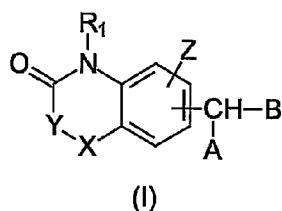
Toutefois, il existe un besoin, dans l'état de la technique, pour de nouveaux composés inhibiteurs de l'aromatase, utiles en thérapie, qui présentent de bonnes propriétés d'inhibition de cette enzyme, et qui soient dépourvus de toxicité, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

25

### **DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION**

La présente invention concerne la préparation de nouveaux dérivés azolés de diverses benzazolinones, (benzoxazolinone, benzothiazolinone, benzoselenazolinone, benzoxazinone, 30 benzothiazinone et indolinone), qui possèdent des propriétés inhibitrices de l'aromatase et sont doués de remarquables propriétés anticancéreuses et antipsoriasis.

L'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

- .  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ( $C_1-C_6$ ),
- 5 alkényle ( $C_1-C_6$ ), ou alkynyle ( $C_1-C_6$ ), linéaire ou ramifié,
- .  $X$  représente un atome d'oxygène, de soufre, ou de sélénium ;
- .  $Y$  représente une liaison simple ou un groupement  $CH_2$ , éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles inférieurs,
- .  $Z$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement hydroxy ou alkoxy linéaire ou ramifié,
- 10  $A$  représente un noyau imidazole, triazole ou tétrazole,
- .  $B$  représente un groupement choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, biphenyle ou encore un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique ayant de 5 à 10 chaînons et comprenant de 1 à 3
- 15 hétéroatomes,
- les groupements phényle, naphtyle, biphenyle et hétéroaryle étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ), alkoxy ( $C_1-C_6$ ), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogène,
- 20 ainsi que les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I),
- ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés de formule (I),
- pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au
- 25 traitement d'un cancer ou du psoriasis.

Par « hétéroaryle » on entend, selon l'invention, tout groupement mono- ou bi-cyclique contenant 5 à 10 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre. Sont inclus, au sens de l'invention, les groupes hétéroaryles contenant 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 chaînons. Sont inclus les groupes hétéroaryles comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre.

Les groupements aryle et hétéroaryle B d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus peuvent être substitués par 1, 2 ou 3 groupements choisis parmi alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes 5 d'halogènes. Sont donc inclus, au sens de l'invention, les groupes C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>-, C<sub>3</sub>-, C<sub>4</sub>-, C<sub>5</sub>- et C<sub>6</sub>- alkyle, ainsi que les groupes C<sub>1</sub>-, C<sub>2</sub>-, C<sub>3</sub>-, C<sub>4</sub>-, C<sub>5</sub>- et C<sub>6</sub>- alkoxy.

Fait partie de l'invention tout sel d'addition d'un composé de formule (I) avec un acide pharmaceutiquement acceptable. Parmi les 10 acides pharmaceutiquement acceptables, on cite de préférence, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, acétique, trifluoroacétique, lactique, succinique, fumarique, citrique, oxalique ou encore méthane sulfonique.

Fait partie de l'invention, tout sel d'addition d'un composé de formule (I) à une base pharmaceutiquement acceptable. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on cite de préférence, à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou encore la triéthylamine.

On a montré selon l'invention que les composés de formule (I) définis ci-dessus sont d'une grande innocuité, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Ainsi, on a montré que les composés de formule (I) ne sont pas cytotoxiques *in vitro*. On a aussi montré qu'un composé de formule (I) ne présente aucun danger, même à forte dose, lorsqu'il est administré à l'individu.

On a aussi montré selon l'invention que les composés de formule (I) possèdent une bonne capacité à inhiber l'aromatase. Certains des composés de formule (I) présentent un pouvoir inhibiteur IC<sub>50</sub> de l'ordre de 1 nM.

On a également montré que les composés de formule (I) sont actifs *in vivo*, comme l'illustre leur capacité à inhiber et, dans certains cas, bloquer, l'hypertrophie utérine induite par l'androstenedione.

De manière générale, les composés de formule (I) préférés selon l'invention sont les composés n° 1 à 51, décrits aux exemples 1 à 51, dont la structure est détaillée dans le Tableau IV.

Une première famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe B est choisi parmi :

- un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
- un hétérocycle pyridine.

Une seconde famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe R1 10 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Une troisième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.

Une quatrième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe A 15 représente un groupe 1,3-imidazolyle ou 1,2,4 triazolyle.

Une cinquième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels, simultanément :

- (i) le groupe B est choisi parmi :
  - un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
  - un hétérocycle pyridine ;
- (ii) le groupe R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- (iii) le groupe Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy ; et
- (iv) le groupe A représente un groupe 1,3-imidazolyle ou 1,2,4 triazolyle.

30 L'invention a aussi pour objet un composé inhibiteur de l'aromatase, tel que défini ci-dessus, pour son utilisation en tant que principe actif d'un médicament.

35 L'invention est également relative, à titre de composé nouveau, à l'un quelconque des composés de formule (I) tels que décrits dans la présente description.

Dans leur utilisation en thérapie, les composés de formule (I) sont particulièrement utiles lorsqu'ils sont mis en œuvre pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à la prévention ou au traitement de troubles et de pathologies associées aux œstrogènes chez 5 les mammifères, tels que le cancer du sein, l'endométriose, le cancer du col de l'utérus, le cancer des ovaires, le cancer de la prostate, le syndrome des ovaires polykystiques.

Un composé de formule (I) est également avantageusement utilisé pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au 10 traitement du psoriasis.

La présente invention a en outre pour objet une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule générale (I) décrit ci-dessus, en association avec au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients pharmaceutiquement acceptables.

Pour formuler une composition pharmaceutique selon l'invention, l'homme du métier pourra avantageusement se référer à la dernière édition de la Pharmacopée Européenne ou de la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP).

20 L'homme du métier pourra notamment avantageusement se référer à la 4<sup>ème</sup> édition « 2002 » de la Pharmacopée Européenne, ou encore à l'édition USP 25-NF20 de la pharmacopée américaine (U.S. Pharmacopeia).

Avantageusement, une composition pharmaceutique telle que 25 définie est adaptée pour une administration quotidienne, de préférence par voie orale ou topique, d'une quantité d'un composé de formule (I) comprise entre 1 µg et 10 mg et de préférence entre 0,5 mg et 10 mg.

Avantageusement, une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus est adaptée pour une administration systémique 30 quotidienne d'une quantité d'un composé de formule (I) comprise entre 0,5 mg et 10 mg.

Lorsque la composition selon l'invention comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, il s'agit en particulier d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie

topique et/ou d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie orale.

On préfère une administration par voie systémique d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), par exemple par voie orale, pour la prévention ou le traitement d'un cancer.

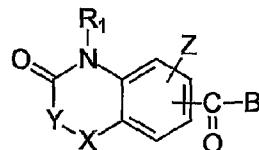
On préfère une administration par voie topique d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) pour le traitement du psoriasis.

L'invention concerne aussi une méthode pour traiter un cancer chez un patient, préférentiellement un cancer associé aux oestrogènes, ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

L'invention concerne aussi une méthode pour prévenir un cancer chez un patient, préférentiellement un cancer associé aux oestrogènes, ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

L'invention concerne aussi une méthode pour traiter un psoriasis chez un patient ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

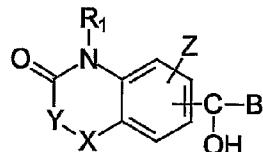
La présente invention concerne également le procédé d'obtention des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R<sub>1</sub>, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I) obtenu selon l'un des protocoles expérimentaux décrit par

BONTE et al. (1974), AICHAOUI et al. (1990, 1991 et 1992), MOUSSAVI et al. (1989), SASTRY et al. (1988) et YOUS et al. (1994) qui est réduit pour obtenir un composé de formule (III)

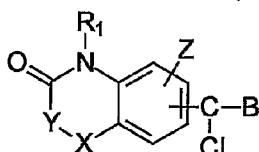


(III)

dans laquelle R<sub>1</sub>, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I)

qui est ensuite :

- soit traité par le carbonyldiimidazole afin d'obtenir un composé de formule (I).
- 10 - soit traité par le chlorure de thionyle pour conduire intermédiairement à un composé de formule (IV) non isolé.



(IV)

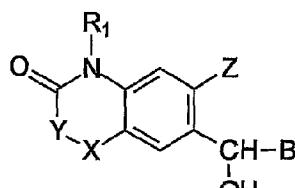
15 qui est mis en réaction avec un dérivé azolé : imidazole, triazole ou tétrazole, afin d'obtenir les composés de formule (I)

Les séparations préparatives des énantiomères de certains composés choisis parmi les plus actifs ont été réalisées à l'aide de colonnes de phase stationnaire chirale polysaccharide (cellulose ou 20 amylose) en utilisant des phases mobiles apolaires.

La pureté optique de chaque énantiomère isolé a ensuite été évaluée à l'aide des colonnes analytiques de même phase stationnaire chirale que celle ayant permis leur séparation préparative et dans les mêmes conditions opératoires.

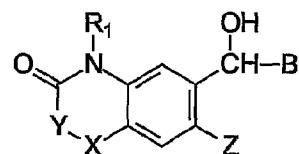
25 Les matières premières utilisées dans le procédé précédemment décrit sont soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme du métier d'après la littérature et les exemples de préparation donnés ci-après.

Par exemple, il est possible de préparer les composés de formule (IIIa) ou (IIIb)



5

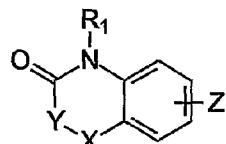
(IIIa)



(IIIb)

dans laquelle R<sub>1</sub>, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I)

par réaction d'un composé de formule (V)



10

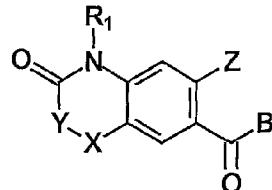
(V)

dans laquelle R<sub>1</sub>, X, Y et Z ont la même signification que dans la formule (I)

15 . soit avec un chlorure ou un anhydride d'acide de formule B-COCl ou (B-CO)<sub>2</sub>O, en présence de trichlorure d'aluminium et de diméthylformamide

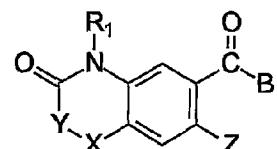
. soit avec un acide de formule B-COOH, en présence d'acide polyphosphorique

pour obtenir un composé de formule (IIa) ou (IIb)



20

(IIa)

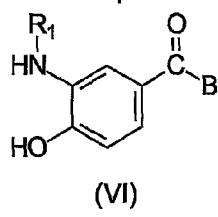


(IIb)

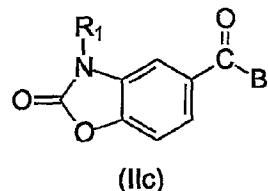
dans laquelle R<sub>1</sub>, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I)

qui est réduit par le borohydrure de sodium pour obtenir un composé de formule (IIIa) ou (IIIb)

Un autre exemple de préparation des composés de formule (I) consiste à utiliser les 4-acyl 2-aminophénols de formule (VI)



5 dans laquelle R<sub>1</sub> et B ont la même signification que dans la formule (I) pour accéder par hétérocyclisation selon un protocole décrit par AICHAOUI et al. (1990) aux 5-acyl benzoxazolinones de formule (IIc)



10 qui sont ensuite soumises à la même séquence réactionnelle que précédemment.

D'autres voies de synthèse des composés de formule (I) selon l'invention sont décrites dans les exemples et illustrées dans les figures 4 et 5.

15 La présente invention est en outre illustrée par les figures et les exemples suivants.

#### **DESCRIPTION DES FIGURES**

La Figure 1 illustre un premier schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

La Figure 2 illustre un second schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

La Figure 3 illustre un troisième schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

25 La figure 4 illustre un schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention, du type 5-benzothiazolinone.

La figure 5 illustre un schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention, du type 6-benzoselenazolinone.

**EXEMPLES**

Les modes de réalisation suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation de l'invention.

5

Les produits décrits dans les « préparations » ne font pas partie de l'invention. Leur description facilite cependant la réalisation des composés de formule (I) de l'invention.

10 **A. Méthode générale de synthèse des composés de formule (I) de l'invention.**

**A.1. Préparation 1 : 6-AcyI benzazinones et 7-acyl-benzothiazinone (Tableau I-A)**

15 Les 6-acyl benzoxazolinones, benzothiazolinones, benzoxazinones, indolinones et 7-acyl-benzothiazinones et benzoselenazolinones sont obtenues à partir des benzazolinones correspondantes selon deux procédés connus et utilisant soit le chlorure ou l'anhydride d'acide en présence de trichlorure d'aluminium dans le diméthylformamide (Méthode B), soit l'acide organique lui-même en 20 présence d'acide polyphosphorique (Méthode A) (AICHAOUI et al, 1992 ; BONTE et al, 1974 ; SASTRY et al, 1988 ; YOUS et al, 1994).

**A.2. Préparation 2 : 5-AcyI benzoxazolinones (Tableau II).**

25 Les 5-acyl benzoxazolinones sont préparées à partir des 4-acyl-2-aminophénols selon le procédé décrit par AICHOUI et al, (1990).

**A.3. Préparation 3 : 7-AcyI benzoxazinones (Tableau II)**

30 Les 7-acyl benzoxazinones sont préparées à partir des 5-acyl-2-aminophénols selon le procédé décrit par MOUSSAVI et al. (1989).

**A.4. Préparation 4 : Hydroxyarylméthyl benzazinones (Tableau III-A)**

35 Solubiliser l'acyl benzazinone dans le méthanol ( $R_1$  = alkyle, méthode A) ou dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ( $R_1$  = H, méthode B). Ajouter lentement et sous agitation 2 équivalents de borohydrure de sodium puis agiter à température ambiante pendant trois

heures et acidifier par de l'acide chlorhydrique 6M. Essorer le précipité, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant convenable.

**B. Exemples de synthèse des composés de formule (I)**

5

**Exemple 1:** **6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one.** Dans 30 ml d'acetonitrile, 5 mmole de 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one et 5 mmole de *N,N'*-carbonyldiimidazole sont chauffés à reflux pendant 24 heures.

10 Le solvant est ensuite évaporé sous vide. Le résidu est trituré avec 100 ml d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 6M et extrait par de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est alcalinisée par une solution saturée de carbonate de sodium puis extraite à deux reprises par 100 ml d'acéate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. Les fractions contenant le produit pur sont évaporées et le résidu obtenu et trituré avec de l'éther de pétrole puis essoré. F°C: 122-126 °C.

15 20 **Exemples 2 à 19 :** En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one par l'hydroxyarylméthyl benzazinone adéquate, on obtient les produits des exemples 2 à 19 (tableau IV)

25 **Exemple 20 :** **la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one.** Le Chlorure de thionyle (15 mmol) est ajouté à une solution du 1*H*-1,2,4-triazole (60 mmol) dans l'acetonitrile (30 ml). Le milieu réactionnel est agité 1h à température ambiante avant d'être filtré. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution du 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (4 mmol) dans l'acetonitrile (10 ml). Après 5 h d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est trituré avec 100 ml d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 6M et extrait par de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est alcalinisée par une solution saturée de carbonate de sodium puis

extraite à deux reprises par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. Les fractions contenant le produit pur sont évaporées et le résidu obtenu et trituré avec de l'éther de pétrole puis essoré. F °C 127-130 °C.

10 **Exemples 21 à 24 :** En procédant comme dans l'exemple 20, mais en remplaçant la 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one par l'hydroxyaryléméthyl benzazinone adéquate, on obtient les produits des exemples **21 à 24** (tableau IV)

#### **Exemples 25 à 43**

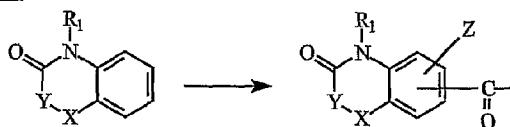
En procédant comme dans les exemples précédents, on obtient de même :

15

- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (25). F °C 193-195 °C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (26). F °C 73-74 °C
- 20 - 6-[(4-Chlorophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (27). F °C 76-78 °C
- 3-Méthyl-6-[phényl(4*H*-1,3,4-triazol-4-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (28).
- 25 F °C 225-226 °C
- 3-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (29). F °C 76-78 °C
- 5-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (30). F °C 108-111 °C
- 30 - 3-Méthyl-5-[1*H*-imidazol-1-yl-(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (31). F °C 133-135 °C
- 3-Méthyl-5-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (32). F °C 135-138 °C

- 5-[(4-Chlorophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (33).  
F °C 70-74°C
- 5-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-6-méthoxy-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (34).  
F °C 125-130°C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (35). F °C 55-60 °C  
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (36).  
F °C 65-68 °C
- 3-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (37).  
F °C 150-154 °C
- 6-[(4-Chlorophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (38).  
F °C 106-112 °C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(4-nitrophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (39). F °C 238-241
- 4-Méthyl-7-[1*H*-imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (40).  
F °C 66-68 °C
- 4-Méthyl-7-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (41).  
F °C 160-164 °C
- 4-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (42).  
F °C 140-150 °C
- 7-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one (43). F °C 187-189 °C

**PREPARATION DES COMPOSES DES EXEMPLES 44 à 49 (Tableaux I-B, III-B, IV)**



Ref	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	Isomère	B
1	H	S	—	H	6	
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	—	H	6	
3	H	Se	—	H	6	
4	CH <sub>3</sub>	Se	—	H	6	
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	—	H	6	
6	H	Se	—	H	6	
7	CH <sub>3</sub>	Se	—	H	6	
8	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	—	H	6	

5 **6-(4-Nitrobezoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (1; Tableau I-B).** Dans une fiole de 100 ml contenant 35.0 g (265 mmol) chlorure d'aluminium, additionner goutte à goutte et sous agitation magnétique 5.9 ml de diméthylformamide (76 mmol). Pour suivre l'agitation pendant 25 minutes, ajouter lentement 5.0 g (33 mmol) de 2(3H)-benzothiazolone et 10 chauffer à 90 °C. Additionner goutte à goutte 7.36 g de 4-nitrobezoyl chloride (40 mmol) et continuer d'agiter à 100-110 °C pendant 4 heures. Verser lentement le milieu réactionnel sur de la glace tout en agitant vigoureusement. Ajouter 15 ml d'acide chlorhydrique à 37% et poursuivre l'agitation durant 15 minutes. Essorer le précipité puis laver à l'eau 15 jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Sécher le produit obtenu et le recristalliser dans le dioxane (5.85 g, 59 %). R<sub>f</sub> = 0.39 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 260-265 °C; ir  $\gamma$  NH 3369 cm<sup>-1</sup>, CO 1682 cm<sup>-1</sup>, 1651 cm<sup>-1</sup>, NO<sub>2</sub> 1521 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.26 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 7.8 Hz), 7.72-7.74 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.92 (d, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J = 9.0 Hz), 8.09 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.36 (d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J = 9.0 Hz), 12.3 (br s, 1H, NH, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)

20

**3-Ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (2).** Dans un ballon de 100 ml, dissoudre 2.5 g (8.3 mmol) de la 6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one dans 25 ml d'acétone. Ajouter 3.5 g (25 mmol) de carbonate de potassium et chauffer à 60 °C pendant 1 heure. Ajouter goutte à goutte et sous agitation magnétique 0.08 ml (10 mmol) d'iodoéthane. Agiter à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu réactionnel évaporer l'acétone.

Ajouter 70 ml d'eau et 6 N HCl jusqu'à l'obtention d'un pH acid. Essorer 10 le précipité formé, laver à l'eau, le sécher et le recristalliser par l'acétonitrile (2.33 g, 85 %). Rf = 0.69 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5): mp 148-152 °C; ir  $\gamma$  CO 1678  $\text{cm}^{-1}$ , 1622  $\text{cm}^{-1}$ , NO<sub>2</sub> 1518  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.20 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.00 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.54 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 8.1 Hz), 7.77 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>5-4</sub> = 8.1 Hz, J<sub>5-7</sub> = 1.8 Hz), 7.93 (d, 15 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J = 9 Hz), 8.17 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-5</sub> = 1.8 Hz), 8.35 (d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J = 9 Hz). Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)

**4-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (3).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1) page 2. 2(3H)-benzoselenazolone (5 g, 25 mmol), diméthylformamide (4.5 ml, 58 mmol), chlorure d'aluminium (26.9 g, 202 mmol) et 4 -cyanobenzoyl chloride (6.58 g, 30 mmol), le produit 3 obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (4.1 g, 50 %). Rf = 0.41 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 230-232 °C; ir  $\gamma$  NH 3248  $\text{cm}^{-1}$ , CN 2229  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1701  $\text{cm}^{-1}$ , 1678  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.22 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 9.0 Hz), 7.67-7.70 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.82 (d, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J = 8.1 Hz), 8.00 (d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J = 8.1 Hz), 8.16 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 12.18 (br s, 1H, NH, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se)

30 **4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (4).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1)

page 2. 3-methyl-2(3*H*)-benzosenazolone (5 g, 24 mmol), diméthylformamide (4.2 ml, 54 mmol), chlorure d'aluminium (25 g, 189 mmol) et 4-cyanobenzoyl chloride (4.7 g, 28 mmol), le produit 4 obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (6.4 g, 80 %).  $R_f = 0.51$   
5 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 205-210 °C; ir  $\gamma$  CN 2231  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1699  $\text{cm}^{-1}$ , 1658  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.45 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J_{4-5} = 8.1$  Hz), 7.76- 7.78 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.83 (d, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>,  $J = 8.1$  Hz), 8.02 (d, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>,  $J = 8.1$  Hz), 8.25 (s, 1H, H<sub>7</sub>). Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se)

10

**4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzosenazol-6-yl) carbonyl] benzonitrile (5).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (2) page 2. **4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzosenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile** (1.2 g, 3.7 mmol), acetone (50 ml), carbonate de 15 potassium (1.52 g, 11 mmol) et iodoethane (0.35 ml, 4.4 mmol), le produit 5 obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (1.1 g, 87 %).  $R_f = 0.55$  (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 130-135 °C; ir  $\gamma$  CN 2231  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1697  $\text{cm}^{-1}$ , 1674  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.19 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.00 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.50 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J_{4-5} = 8.4$  Hz), 7.76 (dd, 1H, H<sub>5</sub>,  $J_{5-4} = 8.4$  Hz,  $J_{5-7} = 1.5$  Hz), 7.85 (d, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>,  $J = 8.4$  Hz), 8.02 (d, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>,  $J = 8.4$  Hz), 8.27 (s, 1H, H<sub>7</sub>). Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se)

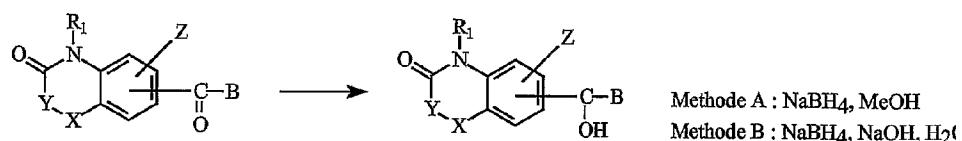
**6-(4-Nitrobezoyl)-1,3-benzosenazol-2(3*H*)-one (6).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1) page 2. 3-methyl-2(3*H*)-benzosenazolone (5 g, 24 mmol), diméthylformamide (4.2 ml, 54 mmol), chlorure d'aluminium (25 g, 189 mmol) et 4-nitrobenzoyl chloride (5.62 g, 30 mmol), le produit 6 obtenu et le recristalliser dans le acétonitrile (6.2 g, 70 %).  $R_f = 0.45$  (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 241-245 °C; ir  $\gamma$  NH 3250  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1695  $\text{cm}^{-1}$ , 1647  $\text{cm}^{-1}$ , NO<sub>2</sub> 1520  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.25 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J_{4-5} = 8.4$  Hz), 7.70 (dd, 1H, H<sub>5</sub>,  $J_{5-4} = 8.4$  Hz,  $J_{5-7} = 1.5$  Hz), 7.91 (d, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>,  $J = 9.0$  Hz), 8.18 (d,

1H, H<sub>7</sub>, *J*<sub>7-5</sub> = 1.5 Hz), 8.35 (d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, *J* = 9.0 Hz), 12.2 (br s, 1H, NH, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Se)

5 **3-Methyl-6-(4-nitrophenyl)-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (7).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (2) page 2. 6-(4-Nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (2.5 g, 7.2 mmol), acetone (100 ml), carbonate de potassium (2.99 g, 22 mmol) et iodométhane (0.54 ml, 8.6 mmol), le produit 7 obtenu et le recristalliser dans le acetonitrile (2.42 g, 93 %). R<sub>f</sub> = 0.37 (EtOAc/Cyclohexane = 3/7): mp 151-155 °C; ir γ CO 1680 cm<sup>-1</sup>, 1655 cm<sup>-1</sup>, NO<sub>2</sub> 1520 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.44 (d, 1H, H<sub>4</sub>, *J* = 8.7 Hz), 7.78 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, *J*<sub>5-4</sub> = 8.7 Hz, *J*<sub>5-7</sub> = 1.8 Hz), 7.92 (d, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, *J* = 9.0 Hz), 8.28 (d, 1H, H<sub>7</sub>, *J*<sub>7-5</sub> = 1.8 Hz), 8.36 (d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, *J* = 9.0 Hz). Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Se)

10 15 **3-Ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (8).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (2) page 2. 6-(4-Nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (2.5 g, 7.2 mmol), acetone (100 ml), potassium carbonate (2.99 g, 22 mmol) et iodoéthane (0.69 ml, 8.6 mmol), le poroduit 8 obtenu et le recristalliser dans le méthanol (2.2 g, 82 %). R<sub>f</sub> = 0.60 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 97-102 °C; ir γ CO 1678 cm<sup>-1</sup>, 1657 cm<sup>-1</sup>, NO<sub>2</sub> 1520 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.20 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.01 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.51 (d, 1H, H<sub>4</sub>, *J*<sub>4-5</sub> = 8.4 Hz), 7.78 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, *J*<sub>5-4</sub> = 8.4 Hz, *J*<sub>5-7</sub> = 1.5 Hz), 7.94 (d, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, *J* = 8.7 Hz), 8.30 (d, 1H, H<sub>7</sub>, *J*<sub>7-5</sub> = 1.5 Hz), 8.37 (d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, *J* = 8.7 Hz). Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Se)

20 25

Réduction (Tableau III-B)

Ref	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	Isomère	B	Methode
1a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	–	H	6		A
2a	H	Se	–	H	6		A
3a	CH <sub>3</sub>	Se	–	H	6		A
4a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	–	H	6		A
5a	CH <sub>3</sub>	Se	–	H	6		A
6a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	–	H	6		A

5

**3-Ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one**

(1a). Dans un ballon de 100 ml contenant 2.3 g (7 mmol) de 3-ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (2.3 g, 7 mmol), ajouter 30 ml de méthanol. Ensuite, ajouter petit à petit et sous agitation magnétique, 0.3 g (7 mmol) de borohydrure de sodium. Poursuivre l'agitation pendant 2 heures à température ambiante. Evaporer la totalité du solvant à l'évaporateur rotatif, puis reprendre le résidu par 50 ml d'eau légèrement acide. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Sécher le produit obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (2.2 g, 96 %). R<sub>f</sub> = 0.4 (EtOAc / Cyclohexane = 5/5); mp 160-162 °C; ir  $\gamma$  OH 3423cm<sup>-1</sup>, CO 1647cm<sup>-1</sup>, NO<sub>2</sub> 1520 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.14 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.90 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.89 (s, 1H, CH), 6.30 (s, 1H, OH, échangeable avec D<sub>2</sub>O), 7.30 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 8.1 Hz), 7.37-7.40 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.66-7.68 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>), 8.16 (d, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>, J = 8.1 Hz). Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)

**4-[Hydroxy(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)methyl] benzonitrile (2a).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (2 g, 6.1 mmol), méthanol (30 ml) et borohydrure de sodium (0.5 g, 6.1 mmol), le poroduit 2a obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile. (1.4 g, 70 %).  $R_f = 0.37$  (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 209-213 °C; ir  $\gamma$  OH 3506  $\text{cm}^{-1}$ , NH 3146  $\text{cm}^{-1}$ , CN 2227  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1695  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  5.76 (s, 1H, CH), 6.17(s, 1H, OH, échangeable avec D<sub>2</sub>O), 7.02 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J_{4-5} = 8.1$  Hz), 7.25 (dd, 1H, H<sub>5</sub>,  $J_{5-4} = 8.1$  Hz,  $J_{5-7} = 1.5$  Hz), 7.54 (d, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J = 8.1 Hz), 7.66 (d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, J = 8.1 Hz), 7.43 (d, 1H, H<sub>7</sub>,  $J_{7-6} = 1.5$  Hz), 11.85 (br s, 1H, NH, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se)

**4-[Hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)methyl]benzonitrile (3a).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl] benzonitrile (2.0 g, 5.9 mmol), méthanol (50 ml) et borohydrure de sodium (1.2 g, 32 mmol), le poroduit 3a obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (1.8 g, 90 %).  $R_f = 0.38$  (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 205-208 °C; ir  $\gamma$  OH 3472  $\text{cm}^{-1}$ , CN 2224  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1651  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.80 (s, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, OH, échangeable avec D<sub>2</sub>O), 7.19 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J_{4-5} = 8.4$  Hz), 7.34-7.36 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.55 (d, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J = 7.8 Hz), 7.73-7.77 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>). Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se)

25

**4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(hydroxy)methyl]benzonitrile (4a).**

Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 4-[(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (1.1 g, 3.0 mmol), méthanol (15 ml) et borohydrure de sodium (0.06 g, 1.5

mmol), le poroduit 4a obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (0.92 g, 86 %).  $R_f = 0.31$  (EtOAc/Cyclohexane = 4/6); mp 132-134 °C; ir  $\gamma$  OH 3427  $\text{cm}^{-1}$ , CN 2227  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1641  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.13 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.89 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.80 (d, 1H, CH,  $J = 3.9$  Hz), 5.19 (d, 1H, OH,  $J = 3.6$  Hz, échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.26 (d, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $J_{4-5} = 8.1$  Hz), 7.34 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J_{5-4} = 8.1$  Hz,  $J_{5-7} = 1.8$  Hz), 7.57 (d, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $J = 8.4$  Hz), 7.75-7.79 (m, 3H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ). Anal. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$ )

**6-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-3-methyl-1,3-benzoselenazol-**

10 **2(3H)-one (5a).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 3-Methyl-6-(4-nitrophenyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.3 g, 6.4 mmol), méthanol (30 ml) et borohydrure de sodium (0.3 g, 6.4 mmol), le poroduit 5a obtenu et le recristalliser dans l'acetonitrile (1.9 g, 84 %).  $R_f = 0.31$  (EtOAc / Cyclohexane = 4/6); mp 182-183 °C; ir  $\gamma$  OH 3406  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1645  $\text{cm}^{-1}$ , NO<sub>2</sub> 1512  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.88 (s, 1H, CH), 6.29 (s, 1H, OH, échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.21 (d, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $J_{4-5} = 8.1$  Hz), 7.37 (dd, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J_{5-4} = 8.1$  Hz,  $J_{5-7} = 1.8$  Hz), 7.64 (d, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $J = 8.7$  Hz), 7.75 (d, 1H,  $\text{H}_7$ ,  $J_{7-5} = 1.8$  Hz), 8.16 (d, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ,  $J = 8.7$  Hz). Anal. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$ )

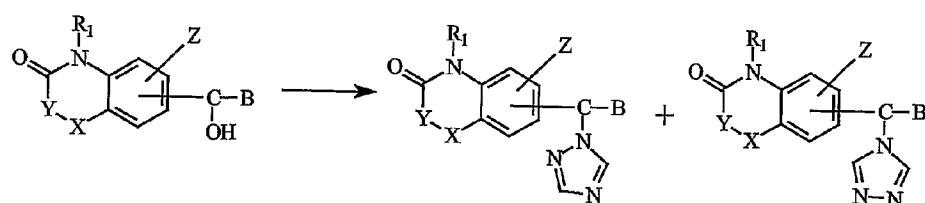
20

**3-Ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (6a).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 3-Ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.2 g, 5.8 mmol), méthanol (30 ml) et borohydrure de sodium (0.3 g, 5.8 mmol), le poroduit 6a obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (1.2 g, 57 %).  $R_f = 0.35$  (EtOAc / Cyclohexane = 4/6); mp 135-137 °C; ir  $\gamma$  OH 3420  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1653  $\text{cm}^{-1}$ , NO<sub>2</sub> 1514  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.13 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.89 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.87 (s, 1H, CH), 6.28 (s, 1H, OH, échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.27 (d, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $J_{4-5} = 8.4$  Hz), 7.36 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,

$J_{5,4} = 8.4$  Hz,  $J_{5,7} = 1.8$  Hz), 7.65 (d, 2H,  $H_3$ ,  $H_5$ ,  $J = 9$  Hz), 7.76 (d, 1H,  $H_7$ ,  $J_{7,5} = 1.8$  Hz), 8.17-8.20 (m, 2H,  $H_2$ ,  $H_6$ ). Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Se)

### Substitution

5



Ref	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	Isomère	triazole	B
1b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	—	H	6	1,2,4	
2b	H	Se	—	H	6	1,2,4	
3b	CH <sub>3</sub>	Se	—	H	6	1,2,4	
4b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	—	H	6	1,2,4	
5b	CH <sub>3</sub>	Se	—	H	6	1,2,4	
6b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	—	H	6	1,2,4	

### EXEMPLE 44:

**3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(*3H*)-one.**

Dans un ballon de 100 ml dissoudre 4.83 g (70 mmol) de 1*H*-1,2,4-triazol dans 35 ml d'acétonitrile puis ajouter lentement 1.3 ml (18 mmol) de chlorure de thionyle. Pour suivre l'agitation pendant 30 minutes à température ambiante. Essorer le filtrat obtenu. Le filtrat ajouter goutte à goutte dans un solution de 1.5 g (4.5 mmol) de 3-ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(*3H*)-one et 10 ml d'acétonitrile. Poursuivre l'agitation pendant 5 heures à température ambiante. Evaporer le solvant à l'évaporateur rotatif : Ajouter 100 ml d'eau et

ajouter à 6 N HCl jusqu'à l'obtention d'un pH acid. Extraire par 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse alcalinisé par une solution de carbonate de potassium jusqu'à neutralité. Extraire par 150 ml de l'acétate d'éthyle, sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> puis l'évaporer et le purifier par chromatographie sur gel de silice. (éluant: EtOAc) (0.34 g, 20 %). R<sub>f</sub> = 0.28 (EtOAc): mp 79-83 °C; ir  $\gamma$  CO 1676 cm<sup>-1</sup>, 1602 cm<sup>-1</sup>, NO<sub>2</sub> 1520 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.93 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.30-7.35 (m, 2H, CH, H<sub>4</sub>), 7.40-7.47 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>), 7.62 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.12 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 8.23 (d, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>, J = 8.1 Hz), 8.69 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>). Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S)

**EXEMPLE 45 :**

4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]benzonitrile . Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 4-[Hydroxy(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)methyl]benzonitrile (1.5 g, 4.6 mmol), chlorure de thionyl (1.3 ml, 18 mmol), 1H-1,2,4-triazol (4.84 g, 70 mmol) et THF (35 ml), le produit obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.17 g, 10 %). R<sub>f</sub> = 0.46 (EtOAc): mp 223-226 °C; ir  $\gamma$  NH 3435 cm<sup>-1</sup>, CN 2229 cm<sup>-1</sup>, CO 1685 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.09 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-5</sub> = 8.1 Hz), 7.13 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>5-4</sub> = 8.1 Hz, J<sub>5-7</sub> = 1.5 Hz), 7.20 (s, 1H, CH), 7.33 (d, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, J = 7.8 Hz), 7.56 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-5</sub> = 1.5 Hz), 7.83 (d, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>, J = 7.8 Hz), 8.08 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 8.62 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 11.83 (br s, 1H, NH, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>OSe)

**EXEMPLE 46 :**

4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]benzonitrile. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 4-[Hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-

benzoselenazol-6-yl)methyl]benzonitrile (1.5 g, 4.4 mmol), chlorure de thionyl (1.3 ml, 18 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (4.65 g, 67 mmol) et acétonitrile (40 ml), le poroduit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.35 g, 20 %). Rf = 5 0.42 (EtOAc); mp 154-158 °C; ir  $\gamma$  CN 2229  $\text{cm}^{-1}$  CO 1657  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.25-7.30 (m, 3H, CH, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 7.34 (d, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5'</sub>, *J* = 8.7 Hz), 7.66 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 7.84 (d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6'</sub>, *J* = 8.7 Hz), 8.09 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 8.64 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>). Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>OSe)

10 **EXEMPLE 47 :**

4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(hydroxy)methyl]benzonitrile (0.9 g, 2.5 mmol), chlorure de thionyl (0.7 ml, 10 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (2.68 g, 39 mmol) 15 et acetonitrile (35 ml), le poroduit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.2 g, 19 %). Rf = 0.44 (EtOAc); mp 95-98 °C; ir  $\gamma$  CN 2229  $\text{cm}^{-1}$ , CO 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.15 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.91 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.26 (m, 2H, CH, H<sub>4</sub>), 7.35-7.39 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5'</sub>), 7.69 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 7.86 (d, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6'</sub>, *J* = 8.1 Hz), 8.11 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 8.67 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OSe)

**EXEMPLE 48**

25 3-Methyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 6-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-3-methyl-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (1.5 g, 4.1 mmol), chlorure de thionyl (1.7 ml, 17 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (4.39 g, 64 mmol) et acétonitrile (40 ml), le poroduit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice 30 (éluant: EtOAc) (0.29 g, 17 %). Rf = 0.46 (EtOAc); mp 190-195 °C; ir  $\gamma$  CO 1651  $\text{cm}^{-1}$ , NO<sub>2</sub> 1520  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.36 (s,

3H, CH<sub>3</sub>), 7.30-7.35 (m, 3H, CH, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 7.44 (d, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>, *J* = 8.7), 7.69 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.12 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 8.24 (d, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>, *J* = 8.7), 8.68 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>). Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Se)

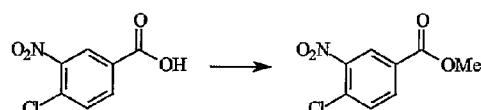
5 **EXEMPLE 49**

**3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one.** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 3-ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (1.2 g, 3.2 mmol), chlorure de thionyl (0.9 ml, 13 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (3.38 g, 49 mmol) et acétonitrile (35 ml), le produit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.28 g, 21 %). *Rf* = 0.44 (EtOAc): mp 79-82 °C; ir  $\gamma$  CO 1670 cm<sup>-1</sup>, NO<sub>2</sub> 1520 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.13 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.91 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.27-7.39 (m, 3H, CH, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 7.45 (d, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>, *J* = 8.7 Hz), 7.70 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.12 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 8.24 (d, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>, *J* = 8.7 Hz), 8.69 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>)

Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Se)

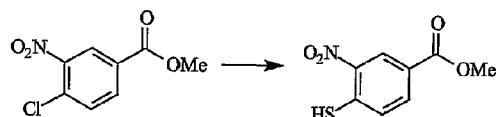
**PREPARATION DES COMPOSES DES EXEMPLES 50 ET 51**

20 **(Tableaux I-B, III-B, IV)**



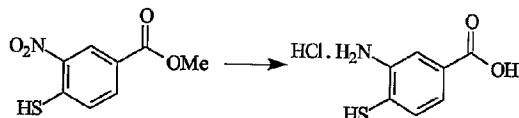
25 **Methyl 4-chloro-3-nitrobenzoate (1).** Dissoudre le 4-chloro-3-nitro-benzoic acid (5.0 g, 24.8 mmol) dans 200 ml de méthanol et ajouter 4.15 ml (29.8 mmol) de triéthylamine. Refroidir dans un bain de glace-sel et ajouter goutte à goutte 3.19 ml (44.7 mmol) de chlorure d'acétyle. Agiter à reflux pendant 6 heures. Evaporer sous pression réduit le solvant. Reprendre le résidu par 100 ml d'eau et extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO<sub>4</sub> et l'évaporer

sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (4.81 g, 92 %).  $R_f = 0.55$  (EtOAc/Cyclohexane = 7/3); mp 79-80 °C; ir, CO 1766  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.90 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $J_{5-6} = 8.1$  Hz), 8.15 (dd, 1H, H<sub>6</sub>,  $J_{6-5} = 8.1$  Hz,  $J_{5-2} = 1.5$  Hz), 8.49 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J_{2-6} = 1.5$  Hz). Anal. (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>4</sub>).



10

**Methyl-3-nitro-4-sulfanylbenzoate (2).** Dans un ballon de 250 ml, mettre en suspension sulfate de sodium (2.7 g, 34 mmol) et methyl 4-chloro-3-nitrobenzoate (5 g, 23 mmol) dans 150 ml d'absolute éthanol. Agiter à température ambiante pendant 7 heures. Verser le milieu réactionnel sur de la glace (200 ml). Ajouter d'acide acétique jusque' à pH 2 et extraire 3 fois par de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO<sub>4</sub> et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (3.9 g, 80 %).  $R_f = 0.31$  (EtOAc/Cyclohexane = 3/7); mp 98-101 °C; ir, SH 2546, CO 1722  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.31 (br s, 1H, SH, exchangeable with D<sub>2</sub>O), 7.82 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $J_{5-6} = 8.2$  Hz), 8.17 (dd, 1H, H<sub>6</sub>,  $J_{6-5} = 8.2$  Hz,  $J_{5-2} = 1.5$  Hz), 8.41 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J_{2-6} = 1.5$  Hz). Anal. (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>S).

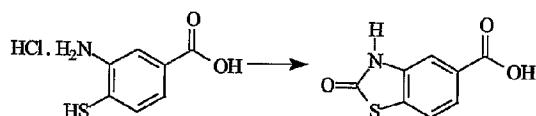


25

**Chlorhydrate d'acide 3-Amino-4-sulfanyl benzoïque (3).** Dans un ballon de 250 ml, mettre en suspension thion(II) chloride (17.3 g, 91.4

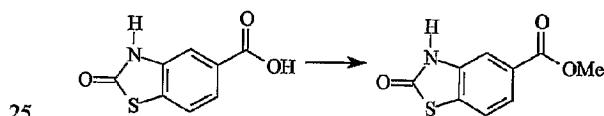
mmol) et methyl-3-nitro-4-sulfanylbenzoate (3.9 g, 18.3 mmol) dans 50 ml de 6 N HCl. Agiter à reflux pendant 4 heures. Verser le milieu réactionnel sur de la glace (200 ml). Essorer le précipité formé, le sécher et le recristalliser par l'éther (3.3 g, 81 %).  $R_f = 0.32$  (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 215-217 °C (décomposition); ir NH<sub>2</sub> 3331 cm<sup>-1</sup>, SH 2511 cm<sup>-1</sup>, CO 1711 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.42 (br s, 1H, SH, échangeable avec D<sub>2</sub>O), 7.76 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $J_{5-6} = 8.2$  Hz), 8.31 (dd, 1H, H<sub>6</sub>,  $J_{6-5} = 8.1$  Hz,  $J_{5-2} = 1.5$  Hz), 8.44(d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J_{2-6} = 1.5$  Hz), 12.2 (br s, 1H, OH, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>ClS).

10



**Acide 2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazolone-5-carboxylique (4).**

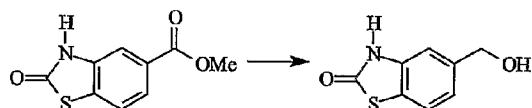
15 Mélanger 5 g (24.3 mmol) de 3-amino-4-sulfanyl benzoic acid HCl salt et 14.6 g (243 mmol) d'urée. Agiter à 140-145 °C pendant 4 heures. Verser le milieu réactionnel sur de la glace (200 ml) et ajouter d'acide acétique 6N jusqu'à pH 2. Essorer le précipité formé, le sécher et le recristalliser par l'éther (2.9 g, 49 %).  $R_f = 0.65$  (MeOH/EtOH/Cyclohexane = 3/5/2), mp 275-277 °C; ir OH 3099 cm<sup>-1</sup>, CO 1718 cm<sup>-1</sup>, NCO 1682 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.69-7.72 (m, 2H, H<sub>5,6</sub>), 12.10(br s, 1H, NH, échangeable avec D<sub>2</sub>O), 13.06 (br s, 1H, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S).



**Methyl-2-oxo-2,3-benzothiazolone-5-carboxylate (5).** Mettre le 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazolone-5-carboxylic acid (5.0 g, 24.8 mmol) dans 200 ml de méthanol. Refroidir dans un bain de glace-sel à 0 °C et ajouter goutte à goutte 9.34 ml (128.1 mmol) de chlorure de thionyle.

5 Agiter à reflux pendant 5 heures . Evaporer sous pression réduit le solvant. Reprendre le résidu par 100 ml d'eau et extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO<sub>4</sub> et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (4.0 g, 75 %). R<sub>f</sub> = 0.58 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 217-219 °C; ir CO 1695

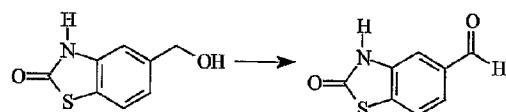
10 cm<sup>-1</sup>, NCO 1684 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.60 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4-6</sub>= 2.7 Hz), 7.67-7.69 (m, 2H, H<sub>6,7</sub>), 12.13 (br s, 1H, NH, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S).



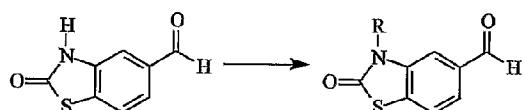
15

**5-(Hydroxymethyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (6).** Dissoudre le methyl-2-oxo-2,3-benzothiazolone-5-carboxylate (5.0 g, 23.9 mmol) dans 100 ml de THF. Refroidir dans un bain de glace-sel et ajouter petit à petit 1.1 g (28.7 mmol) de LiAlH<sub>4</sub>. Agiter à température ambiante pendant 3

20 heures. Ajouter lentement 100 ml d'eau dans le milieu réactionnel et ajouter d'acide acétique 1 N jusqu'à pH 7. Extraire 2 fois par de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO<sub>4</sub> et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (3.4 g, 79 %). R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc/ Cyclohexane = 3/7); mp 178-181 °C; ir OH 3319 cm<sup>-1</sup>, NCO 1684 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.49 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OH, J = 5.7 Hz), 5.26 (t, 1H, CH<sub>2</sub>OH, J = 5.7 Hz, exchangeable with D<sub>2</sub>O), 7.02 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 8.1 Hz), 7.09 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.45 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-6</sub> = 8.1 Hz), 11.85 (s, 1H, NH, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S).



**2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (7).** Dissoudre le 5-(hydroxymethyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (1 g, 5.5 mmol) dans 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ajouter 10 g (177 mmol) de dioxyde de manganese et agiter à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel essorer et évaporer le solvant sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (0.69 g, 69 %). R<sub>f</sub> = 0.56 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 211-215 °C; ir CO 1730 cm<sup>-1</sup>, NCO 1691 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.53 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.65 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 8.1 Hz), 7.80 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-6</sub> = 8.1 Hz), 9.95 (s, 1H, COH), 12.22 (br s, 1H, NH, échangeable avec D<sub>2</sub>O). Anal. (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S).



Ref	R	yield
8a	CH <sub>3</sub>	84%
8b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	87%

15

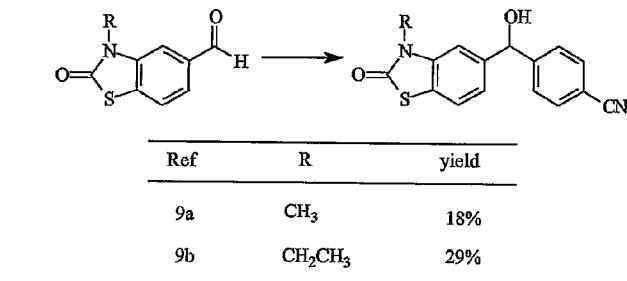
**3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (8a).**

Dans un ballon de 100 ml, dissoudre 1.0 g (5.6 mmol) de la 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde dans 50 ml d'acétone. Ajouter 2.3 g (16.7 mmol) de carbonate de potassium et 0.42 ml (6.7 mmol) 20 d'iodométhane. Agiter à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel évaporer l'acétone. Ajouter 100 ml d'eau et l'extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO<sub>4</sub> et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml)

(0.91 g, 84 %).  $R_f = 0.59$  (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 140-142 °C; ir CO 1682  $\text{cm}^{-1}$ , NCO 1674  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.46 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.73-7.75 (m, 2H, H<sub>4,6</sub>), 7.90 (d, 1H, H<sub>7</sub>,  $J_{7-6} = 8.1$  Hz), 9.99 (s, 1H, COH). Anal. (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S).

5

**3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (8b).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (8a). 2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (2 g, 11.1 mmol), carbonate de potassium (4.6 g, 33.3 mmol), iodoéthane (1.1 ml, 13.3 mmol) et acétone (50 ml), le produit 8b obtenu et le purifier par l'éther (2.01 g, 87 %).  $R_f = 0.63$  (EtOAc/Cyclo-hexane = 5/5); mp 155-156 °C; ir CO 1689  $\text{cm}^{-1}$ , NCO 1664  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.23 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 6.7$  Hz), 4.03 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 6.7$  Hz), 7.74 (dd, 1H, H<sub>6</sub>,  $J_{6-7} = 8.1$  Hz,  $J_{6-4} = 2.1$  Hz), 7.85 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J_{4-6} = 2.1$  Hz), 7.91 (d, 1H, H<sub>7</sub>,  $J_{7-6} = 8.1$  Hz), 10.04 (s, 1H, COH). Anal. (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S).

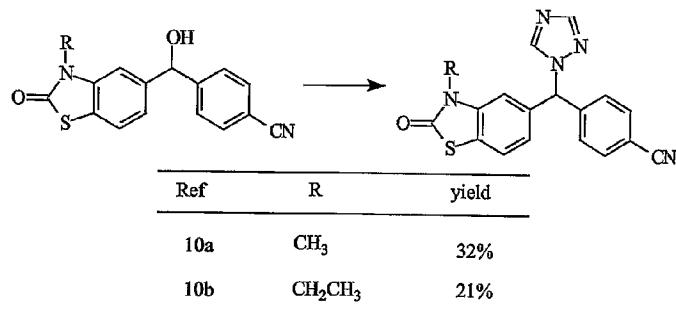


**20 4-[Hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]benzonitrile (9a).**

Dissoudre le 4-bromobenzonitrile (1.9 g, 10.4 mmol) dans 20 ml de THF et ajouter 5.2 ml (10.4 mmol) de *i*-propyl magnesium chloride 2M solution dans THF. Agiter à température ambiante pendant 2 heures. Ensuite verser goutte à goutte 2 g (10.4 mmol) de 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (2 g, 10.4 mmol) préalablement dilué

dans 20 ml de THF. Ajouter lentement 100 ml d'eau dans le milieu réactionnel et extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO<sub>4</sub> et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par chromatographie sur gel de silice. (éluant: EtOAc/C-hexane = 5/3/7) (0.55 g, 18 %) R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 183-186 °C; ir OH 3398 cm<sup>-1</sup>, CN 2224 cm<sup>-1</sup>, CO 1658 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.84 (d, 1H, CH, J = 3.9 Hz), 6.28 (d, 1H, OH, J = 3.9 Hz, échangeable avec D<sub>2</sub>O), 7.16 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-6</sub> = 8.1 Hz), 7.36 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.54 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 8.1 Hz), 7.60 (d, 2H, H<sub>2,6'</sub>, J<sub>2-3'</sub> = 8.1 Hz), 7.75 (d, 2H, H<sub>3,5'</sub>, J<sub>3-2'</sub> = 8.1 Hz). Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S).

**4-[Hydroxy(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]benzonitrile (9b).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (9a). 3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (2g, 15.7 mmol), 4-bromobenzonitrile (1.7 g, 9.7 mmol), *i*-propyl magnesium chloride 2M solution dans THF (4.8 ml, 9.7 mmol) et THF (40 ml), le produit 9b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc/C-hexane = 3/7) (0.87 g, 29 %). R<sub>f</sub> = 0.31 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 156-158 °C; ir OH 3433 cm<sup>-1</sup>, CN 2227 cm<sup>-1</sup>, NCO 1674 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.80 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.2 Hz), 3.93 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.2 Hz), 5.97 (d, 1H, CH, J = 3.9 Hz), 6.30 (d, 1H, OH, J = 3.9 Hz, échangeable avec D<sub>2</sub>O), 7.17 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-6</sub> = 8.0 Hz), 7.45 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.56 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 8.0 Hz), 7.62 (d, 2H, H<sub>2,6'</sub>, J<sub>2-3'</sub> = 8.1 Hz), 7.77 (d, 2H, H<sub>3,5'</sub>, J<sub>3-2'</sub> = 8.1 Hz). Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S).



5 **EXEMPLE 50 :**

4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile . Dans un ballon de 100 ml dissoudre 1.3 g (18.8 mmol) de 1H-1,2,4-triazol dans 20 ml d'acétonitrile puis ajouter lentement 0.37 ml (5.1 mmol) de chlorure de thionyle. Pour suivre 10 l'agitation pendant 30 minutes à température ambiante. Essorer le filtrat obtenu. Le filtrat ajouter goutte à goutte dans un solution de 0.38 g (1.3 mmol) de 4-[hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol -5-yl)methyl]benzonitrile et 10 ml d'acétonitrile. Poursuivre l'agitation pendant 5 heures à température ambiante. Evaporer le solvant à 15 l'évaporateur rotatif : Ajouter 100 ml d'eau et ajouter à 6 N HCl jusqu'à l'obtention d'un pH acid. Extraire par 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse alcalinisé par une solution de carbonate de potassium jusqu'à neutralité. Extraire par 150 ml de l'acétate d'éthyle, sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> puis l'évaporer et le purifier par chromatographie 20 sur gel de silice. (éluant: EtOAc/MeOH = 9/1) (0.14 g, 32 %). R<sub>f</sub> = 0.54 (EtOAc/MeOH = 9/1): mp 122-125 °C; ir, CN 2229 cm<sup>-1</sup>, NCO 1680 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.34 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.10 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 8.1 Hz, J<sub>6-4</sub> = 1.5 Hz), 7.27-7.28 (m, 2H, CH, H<sub>4</sub>), 7.35 (d, 2H, H<sub>2',6'</sub>, J<sub>2'</sub>-3' = 8.4 Hz), 7.66 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-6</sub> = 8.1 Hz), 7.84 (d, 2H, H<sub>3',5'</sub>, J<sub>3'-2'</sub> = 8.4 Hz), 8.11 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>), 8.66 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>). Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>OS).

**EXEMPLE 51 :**

4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile . Il est identique à celui décrit pour l'obtention 5 de (10a). 4-[Hydroxy(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl] benzonitrile) (0.87 g, 2.8 mmol), 1,2,4-triazole (2.9 g, 42.0 mmol), chlorure de thionyl (0.82 ml, 1.1 mmol) et acétonitrile (100 ml), le produit obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc/MeOH = 9/1) (0.21 g, 21 %). Rf = 0.58 (EtOAc/MeOH = 10 9/1); mp 125-127 °C; ir CN 2229 cm<sup>-1</sup>, NCO 1674 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12 (s, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.5 Hz), 3.88 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.5 Hz), 7.10 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6-7</sub> = 8.1 Hz, J<sub>6-4</sub> = 1.5 Hz), 7.29 (s, 1H, CH), 7.35 (d, 2H, H<sub>2',6'</sub>, J<sub>2'-3'</sub> = 8.1 Hz), 7.40 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.68 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>7-6</sub> = 8.1 Hz), 7.86 (d, 2H, H<sub>2',6'</sub>, J<sub>2'-3'</sub> = 8.1 Hz), 8.12 (s, 1H, 15 H<sub>triazole</sub>), 8.69 (s, 1H, H<sub>triazole</sub>). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS).

Les exemples ci-dessus illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations ci-dessus conduisent aussi à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de formule (I) de l'invention.

20

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE (Tableau V)****Exemple A : Etude de la toxicité aiguë**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 g). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au 25 cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement.

La dose pour laquelle on observe 50 % de mortalité chez les animaux (DL<sub>50</sub>) a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

30

**Exemple B : Etude du pouvoir inhibiteur de l'aromatase in vitro**

Les IC<sub>50</sub>, concentrations inhibant 50% de l'activité de l'enzyme, ont été déterminées en utilisant des microsomes de placenta humain

comme source de l'enzyme selon la méthode à l'eau tritiée décrite par PURBA et al (1990).

5 Les composés les plus actifs présentent une IC50 voisine de 1 nanomolaire.

**Exemple C : Etude de cytotoxicité cellulaire**

10 Le protocole d'étude de la cytotoxicité cellulaire est adapté d'après MOSMANN (1983).

Il repose sur la transformation de MTT en formazan par la succinate deshydrogénase mitochondriale. Ce test est réalisé sur des cellules E293 de rein embryonnaire humain qui n'expriment pas l'aromatase.

15 Les résultats ont montré que les composés ne sont pas cytotoxiques.

**Exemple D : Etude de l'activité *in vivo***

20 L'activité *in vivo* d'inhibition de l'aromatase par les composés de formule (I) selon l'invention a été testée selon le modèle établi par Bharnagar et al. (1990).

25 De manière générale, des rats femelles immatures de la lignée Sprague-Dawley d'un poids allant de 40 à 50 g ont été traitées avec une dose d'androstène dione de 30 mg/kg pendant 4 jours, en l'absence ou en présence de doses variées des composés de formules (I).

30 Quatre heures après l'administration d'inhibiteur d'aromatase, les rats ont été sacrifiés. Leur utérus a été prélevé, débarrassé de la graisse et du tissu conjonctif adhérent, puis les utérus ont été pesés (poids humide). Le poids sec des utérus a été déterminé le jour suivant après une étape de séchage pendant une nuit à 80°C.

Les résultats détaillés de l'activité *in vitro* et *in vivo* de divers inhibiteurs d'aromatase de formule (I) selon l'invention sont présentées dans le tableau V, dans la présente description.

Les résultats montrent que les composés de formule (I) selon 5 l'invention induisent une réduction de l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione qui est dépendante de la dose du composé de formule (I) utilisée, avec, pour certains des composés de formule (I), une inhibition presque complète de l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione.

Tableau I - A: 6-ACYL-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES  
6-Acyl-benzoxazolines, 6-acyl-benzothiazolines, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones

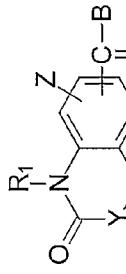
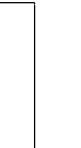
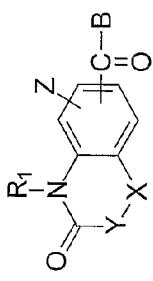
							
Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	Molécule	F°C	Méthode
1a	H	O	-	H		260-261	B (AlCl <sub>3</sub> /DMF)
2a	CH <sub>3</sub>	O	-	H		202-204	B
3a	H	O	-	H		260-261	B
4a	CH <sub>3</sub>	O	-	H		200-201	B
5a	CH <sub>3</sub>	O	-	H		181-182	B
6a	CH <sub>3</sub>	O	-	H		163-164	B

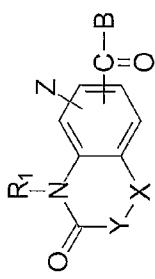
Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BENZOTHAZINONES

6-Acyl-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



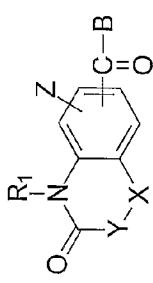
R <sub>X</sub>	R <sub>i</sub>	X	Y	Z	B	Molécule	T <sup>o</sup> C	Méthode
7a	H	S	-	H	Ph-C≡N	205-209	B	
8a	CH <sub>3</sub>	S	-	H	Ph-C≡N	196-199	B	
9a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H	Ph-C≡N	136-138	B	
10a	H	CH <sub>2</sub>	-	H	Ph-C≡N	250-253	B	
11a	H	O	CH <sub>2</sub>	H	Ph-C≡N	182-185	A (PPA)	

**Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES**  
**6-Acyl-benzoxazolines, 6-acyl-benzothiazolines, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones**



Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Molécule	°C	Méthode
12a	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H	Phenyl		173-176	A
13a	H	O	CH <sub>2</sub>	H	Phenyl-CN		280-283	B
14a	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H	Phenyl-CN		208-211	B
15a	H	S	CH <sub>2</sub>	H	Phenyl-CN		261-263	B
16a	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>	H	Phenyl-CN		179-180	B

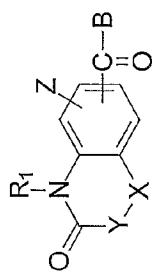
Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES  
6-AcyL-benzoxazolines, 6-acyl-benzothiazolines, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	Molécule	F°C	Méthode
17a	H	O	-	H		169-170	A (PPA)
18a	CH <sub>3</sub>	O	-	H		147-148	A
19a	H	S	-	H		216-217	A
20a	CH <sub>3</sub>	S	-	H		148-149	A
21a	CH <sub>3</sub>	O	-	H		190-191	A

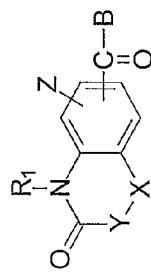
Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES

6-Acy1-benzoxazolines, 6-acyl-benzothiazolines, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Molécule	F°C	Méthode
22a	CH <sub>3</sub>	S	-	H			176-177	A
23a	H	S	-	H			260-265	B
24a	H	O	CH <sub>2</sub>	H			281-282	B
25a	H	S	CH <sub>2</sub>	H			194-196	B

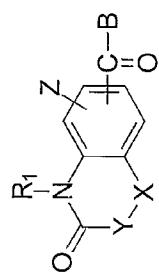
Tableau 1-B : 6-ACYL-BENZAZINONES



Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Isomère	Molécule	T°C	Méthode
1	H	S	-	H	- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	6		260-265	B (AlCl <sub>3</sub> /DMF)
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H	- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	6		148-152	N-alkyl
3	H	Se	-	H	- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CN	6		230-232	B
4	CH <sub>3</sub>	Se	-	H	- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CN	6		205-210	B
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	-	H	- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CN	6		130-135	N-alkyl

6	H	Se	-	H		6		241-245	B
7	CH <sub>3</sub>	Se	-	H		6		151-155	N-alkyl
8	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	-	H		6		97-102	N-alkyl

TABLEAU II : 5 et 7-ACYL-BENAZINONES  
5-Acyl-benzoxazolines, 7-acyl-benzoxazinones

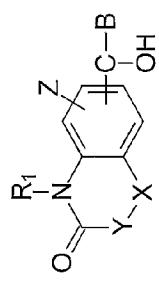


Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	Molécule	F <sub>o</sub> C	Préparation
26a	H	O	-	H		250-253	2
27a	H	O	-	H		307-310	2
28a	H	O	-	6-OCH <sub>3</sub>		224-226	2
29a	H	O	-	H		153-160	2
30a	CH <sub>3</sub>	O	-	H		152-156	2
31a	CH <sub>3</sub>	O	-	H		163-164	2

**TABLEAU II (suite): 5 et 7-ACYL-BENZAZINONES**  
**5-Acyl-benzoxazolines, 7-acyl-benzoxazinones**

32a	H	O	CH <sub>2</sub>	H	Phenyl		210-213	3
33a	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H	Phenyl		117-119	3

Tableau III-A : DERIVES REDUITS  
Hydroxyarylméthyl benzazinones



Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	Molécule	T°C
1b	H	O	-	H		195-197
2b	CH <sub>3</sub>	O	-	H		145-146
3b	H	O	-	H		130-131
4b	CH <sub>3</sub>	O	-	H		83-85
5b	CH <sub>3</sub>	O	-	H		243-245

Tableau III-A (suite) : DÉRIVES REDUITS  
Hydroxyarylémethyl benzazinones

Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Molécule	F <sup>o</sup> C
6b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			157-158
7b	H	S	-	H			202-203
8b	CH <sub>3</sub>	S	-	H			196-197
9b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H			146-150
10b	H	CH <sub>2</sub>	-	H			178-180
11b	H	O	CH <sub>2</sub>	H			180-182
12b	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H			instable

Tableau III-A (suite): DERIVES REDUITS  
Hydroxaryl methyl benzazinones

Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Molécile	F <sub>2</sub> C
13b	H	O	CH <sub>2</sub>	H			156-160
14b	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H			115-118
15b	H	S	CH <sub>2</sub>	H			238-240
16b	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>	H			115-118
17b	H	O	-	H			143-144
18b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			119-120
19b	H	S	-	H			159-160
20b	CH <sub>3</sub>	S	-	H			127-129

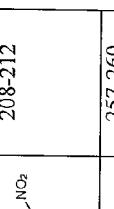
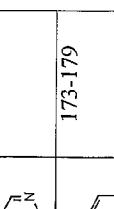
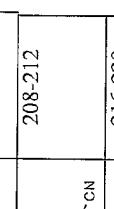
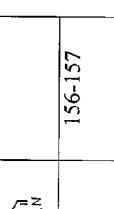
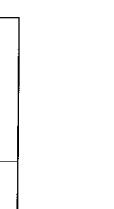
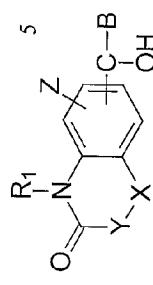
21b	CH <sub>3</sub>	0	-	H			154-155
22b	CH <sub>3</sub>	S	-	H			152-155
23b	H	S	-	H			208-212
24b	H	O	CH <sub>2</sub>	H			257-260
25b	H	S	CH <sub>2</sub>	H			173-179
26b	H	O	-	H			208-212
27b	H	O	-	H			216-220
28b	H	O	-	6-OCH <sub>3</sub>			156-157

Tableau III-A (suite) : DERIVES REDUITS  
Hydroxyarylméthyl benzazinones

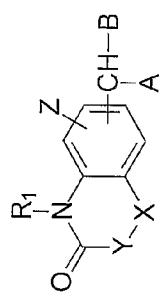
Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Molécule	F°C
29b	H	O	-	H	phenyl		153-154
30b	CH <sub>3</sub>	O	-	H	phenyl		127-128
31b	CH <sub>3</sub>	O	-	H	phenyl-Cl		149-153
32b	H	O	CH <sub>2</sub>	H	phenyl		132-137
33b	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H	phenyl		117-119

Tableau III-B : DERIVES REDUITS  
Hydroxyméthyl benzazinone



Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Isomère	Molécule	T° C
1a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H		6		160-162
2a	H	Se	-	H		6		209-213
3a	CH <sub>3</sub>	Se	-	H		6		205-208
4a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	-	H		6		132-134
5a	CH <sub>3</sub>	Se	-	H		6		182-183
6a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	-	H		6		135-137
7a	CH <sub>3</sub>	S	-	H		5		183-186
8a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H		5		156-158

Tableau IV



Ex.	Code	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	A	B	Molécule	F <sup>o</sup> C
1	PCH113	H	O	-	H				122-126
2	PCH27	CH <sub>3</sub>	O	-	H				85-87
3	PCH119	H	O	-	H				113-117

Tableau IV (suite)

4	PCH122	CH <sub>3</sub>	O	-	H			185-187
5	PCH30	CH <sub>3</sub>	O	-	H			66-68
6	PCH116	CH <sub>3</sub>	O	-	H			60-65
7	PCH215	H	S	-	H			214-216
8	PCH165	CH <sub>3</sub>	S	-	H			105-108

Tableau IV (suite)

9	PCH241	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H			95-98
10	PCH234	H	CH <sub>2</sub>	-	H			200-209
11	PCH218	H	O	CH <sub>2</sub>	H			139-143
12	PCH213	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H			123-125
13	PCH225	H	O	CH <sub>2</sub>	H			135-140

TABLEAU IV (suite)

14	PCH222	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H		80-87
15	PCH229	H	S	CH <sub>2</sub>	H		150-155
16	PCH240	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>	H		74-80
17	PCH128	H	O	-	H		128-132
18	PCH129	H	O	-	H		75-80
19	GCA36	H	O	-	6-OCH <sub>3</sub>		165-160

Tableau IV (suite)

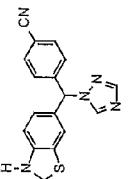
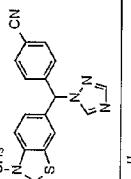
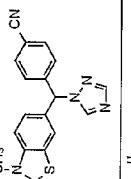
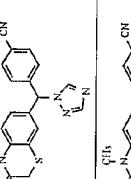
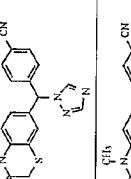
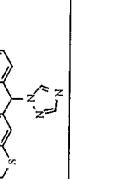
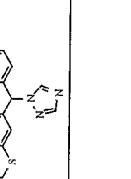
20	PCH216	H	S	-	H			127-130
21	PCH158	CH <sub>3</sub>	S	-	H			165-168
22	PCH230	H	S	CH <sub>2</sub>	H			215-218
23	PCH231	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>	H			95-100

TABLEAU IV (suite)

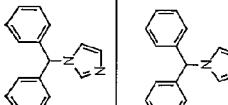
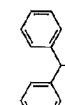
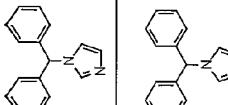
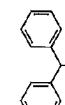
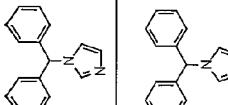
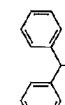
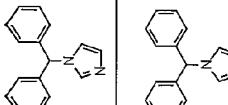
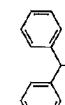
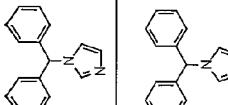
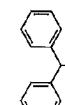
24	PCH211	H	O	CH <sub>2</sub>	H			203-206
25	PCH10	H	O	-	H			193-195
26	AI22	CH <sub>3</sub>	O	-	H			73-74
27	PCH15	CH <sub>3</sub>	O	-	H			76-78
28	PCH21	CH <sub>3</sub>	O	-	H			225-226

TABLEAU IV (suite)

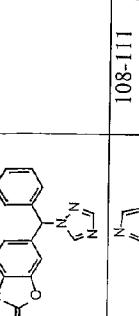
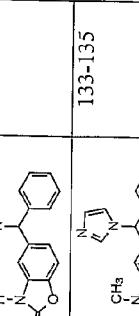
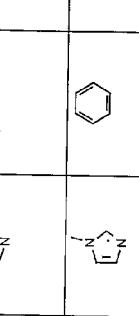
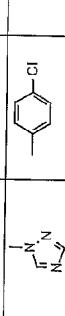
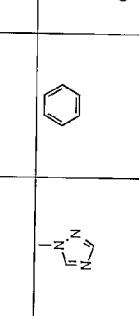
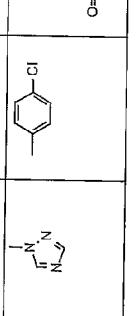
29	PCH20	CH <sub>3</sub>	O	-	H			77-79
30	PCH124	H	O	-	H			108-111
31	PCH31	CH <sub>3</sub>	O	-	H			133-135
32	PCH183	CH <sub>3</sub>	O	-	H			135-138
33	PCH160	CH <sub>3</sub>	O	-	H			70-74

TABLEAU IV (suite)

34	GCA37	H	O	-	6-OCH <sub>3</sub>			125-130
35	PCH100	H	S	-	H			55-60
36	PCH28	CH <sub>3</sub>	S	-	H			65-68
37	PCH208	CH <sub>3</sub>	S	-	H			150-154

#### Tableau IV (suite)

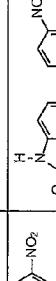
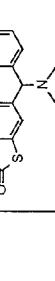
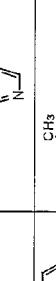
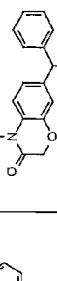
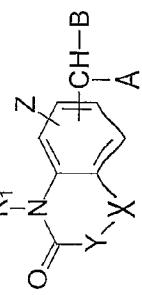
38	PCH164	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	S	-	H		106-112
39	PCH249	H		S	-	H			238-241
40	PCH19	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H				66-68
41	PCH210	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H				160-164
42	PCH214	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H				140-150
43	PCH227	H		S	CH <sub>2</sub>	H			187-189

Tableau IV (Suite)



Ex.	Code	R <sub>i</sub>	X	Y	Z	A	B	Isomère	Molécule	F <sup>o</sup> C
44	PCH 243	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H			6		79-83
45	PCH 302	H	Se	-	H			6		223-226
46	PCH 300	CH <sub>3</sub>	Se	-	H			6		154-158
47	PCH 303	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	-	H			6		95-98

TABLEAU IV (suite)

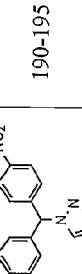
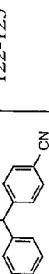
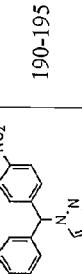
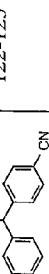
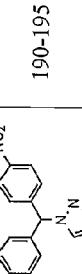
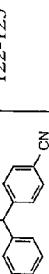
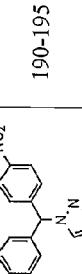
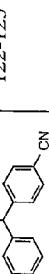
48	PCH 304	CH <sub>3</sub>	Se	-	H			6	190-195
49	PCH 305	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Se	-	H			6	79-82
50	PCH 163	CH <sub>3</sub>	S	-	H			5	122-125
51	PCH 246	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H			5	125-127

TABLEAU V  
Résultats des essais *in vitro* et *in vivo* des composés de formule (I) selon l'invention

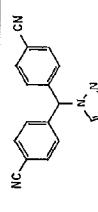
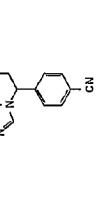
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC <sub>50</sub> (nM)	% d'inhibition aux doses (μg/Kg)
Letrozole		4.23	66 % (1) 74 % (3) 90 % (10) 57, 59 % (1) 91, 86 % (5) 94, 89 % (10)
(S)- Fadrozole		61 (b) 260 (e)	

TABLEAU V (suite)

## DERIVES BENZOZOLINONIQUES

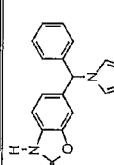
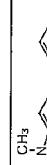
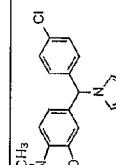
DERIVES BENZOXAZOLINONIQUES				
Dérivés benzoxazolinoniques substitués en position 6				
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> $IC_{50}$ (nM)	% d'inhibition aux doses	
PCH10		84.63 (h) 103.3 (e)		
AL22		320 (h) 340 (e)		
PCH15			>2000 (h) nd (e)	

TABLEAU V (suite)

<b>PCH30</b>		38.0 (h) 47.7 (e)	
<b>PCH116</b>		33.7 (h) 34.6 (e)	
<b>PCH113</b>		13.25 (h) 14.6 (e)	19 % (10) 50 % (100) 94 % (1000)
<b>PCH27</b>		46.2 (h) 72 (e)	
<b>PCH119</b>		25.05 (h) 27.7 (e)	

TABLEAU V (suite)

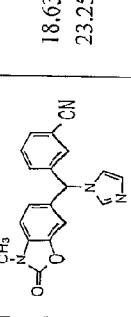
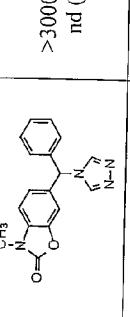
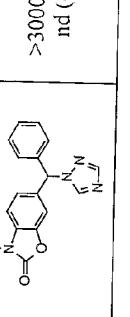
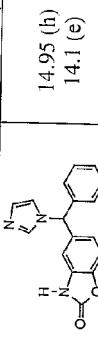
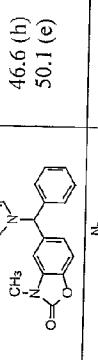
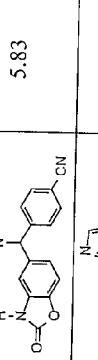
PCH122		18.63 (h) 23.25 (e)	39 % (10) 58 % (100) 92 % (1000)
PCH21		>3000 (h) nd (e)	
PCH20		>3000 (h) nd (e)	

TABLEAU V (suite)

Dérivés benzoxazoliniques substitués en position 5

Code	Composé	Activité IC <sub>50</sub> (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/kg)
PCH124		14.95 (h) 14.1 (e)	34 % (10) 71 % (100) 92 % (1000)
PCH31		46.6 (h) 50.1 (e)	
PCH129		26.8	
PCH128		5.83	29 % (1) 29 % (10) 53 % (100)
GCA36		19.9	

## TABLEAU V (suite)

PCH183		18.7	1813
PCH160		17.1	
PCH195		24.9	
PCH196		328	
GCA37			

TABLEAU V (suite)

Dérivés benzothiazolinoniques				
Dérivés benzothiazolinoniques substitués en position 6				
Code	Composé	Activité <i>in vitro</i> IC <sub>50</sub> (nM)	Activité <i>in vitro</i> % d'inhibition aux doses (μg/Kg)	
PCH100		33.65 (h) 34.0 (e)	13 % (10) 25 % (100) 75 % (1000)	
(+/-) PCH28		12.1 (h) 23.4 (e)		
(E1) PCH28		24.35 (h) 24.9 (e)		
(E2) PCH28		26.43 (h) 22.6 (e)		
PCH215		4.04	0 % (1) 56 % (10) 90 % (100)	

TABLEAU (V) suite

PCH165 (+/-)CD4		4.54	22 % (1) 23 % (10) 66 % (100)
PCH165 (+)CD4		8.81	
PCH165 (-)CD4		4.94	
PCH241		4.29	18 % (1) 37 % (3) 16 % (10)
PCH216		7.51	2 % (1) 32 % (10) 76 % (100)
PCH158 (PCH190)		8.71	54, 60 % (1) 56, 74 % (10) 68, 100 % (100)
PCH260		4.49	32 % (1) 50 % (10) 90 % (100)

TABLEAU V (suite)

<b>PCH258</b>		31.7	
<b>PCH259</b>		3.05	31 % (1) 63 % (10) 88 % (100)
<b>PCH243</b>		3.99	
<b>PCH248</b>		11.8	

TABLEAU V (suite)

Dérivés benzothiazolinnoniques substitués en position 5			
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> $IC_{50}$ (nM)	% d'inhibition aux doses (1 $\mu$ g/Kg)
PCH132		178	
PCH134		179	
PCH163		5.78	57 % (1) 83 % (10) 95 % (100)
PCH246		5.51	22% (1) 45 % (10) 91 % (100)

## TABLEAU V (suite)

# Dérivés benzoselenazolimoniques

## Dérivés selenazolinoniques substitués en position 6

TABLEAU V (suite)

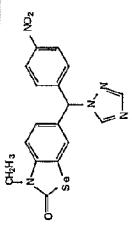
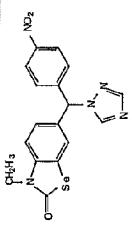
<b>PCH304</b>		3.64
<b>PCH305</b>		3.70

TABLEAU V (suite)

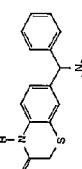
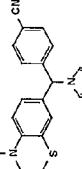
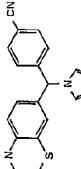
**Dérivés benzoxazinoniques**

Dérivés benzoxazinoniques substitués en position 7

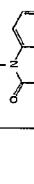
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC <sub>50</sub> (nM)	% d'inhibition aux doses (μg/Kg)
PCH19		52.48 (h) 59.87 (e)	
PCH211		74.4	

## TABLEAU V (suite)

TABLEAU V (suite)

Dérivés benzothiazinoniques			
Dérivés benzothiazinoniques substitués en position 7			
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> $IC_{50}$ (nM)	% d'inhibition aux doses ( $\mu$ g/Kg)
PCH227		55.1	
PCH229		13.8	11 % (10) 42 % (100) 83 % (1000)
PCH240		5.38	

## TABLEAU V (suite)

PCH230	 <chem>CC(=O)c1cc2c(cc1C#N)sc2C(C)(C)c3cc(C#N)cc(C(=O)C(C)C)cc3</chem>	34.8	2 % (10) 22 % (100) 74 % (1000)
PCH231	 <chem>CC(=O)c1cc2c(cc1C#N)sc2C(C)(C)c3cc(C#N)cc(C(=O)C(C)C)cc3</chem>	-56.6	

**REFERENCES**

AICHAOUI, H., LESIEUR, I., HENICHART, J.-P.  
Synthesis (1990), **8**, 679-680.

5 AICHAOUI, H., POUPAERT, J.-H., LESIEUR, D., HENICHART, J.-P.  
Tetrahedron (1991), **47**, 6649-6654.

AICHAOUI, H., LESIEUR, D., HENICHART, J.-P.  
10 Journal of Heterocyclic Chemistry (1992), **29**: 171-175.

BERGER, P.-J.; NEGUS, N.-C.; SANDERS, E.-H.; GARDNER, P.-D.  
Science (1981), **214**:69-70.

15 BONTE, J.-P. ; LESIEUR D. ; LESPAGNOL, C. ; CAZIN, J.-C.  
European Journal of Medicinal Chemistry (1974), **9**: 491-496.

BRODIE, A.  
Trends in Endocrinology and Metabolism (2002), **13**: 61-65.

20 BUTTERSTEIN, G.-M.; SCHADLER, M.-H.  
Biology of Reproduction (1988), **39**:465-471.

KUIJPERS, A.-L.; VAN PELT, J.-P.; BERGERS, M.; BOEGHEIM, P.-J.; DEN  
25 BAKKER, J.-E.;SIEGENTHALER, G.; VAN DE KERKHOF, P.-C.;SCHALKWIJK, J.  
The British Journal of Dermatology (1998), **139**: 380-389.

MOSMANN, T.  
30 Journal of Immunology Methods (1983), **65**, 5-63.

MOUSSAVI, Z.; LESIEUR, D.; LESPAGNOL, C.; SAUZIERES, J. ; OLIVIER, P.  
European Journal of Medicinal Chemistry (1989), **24**, 55-58.

35 PURBA, H.-S., Bhatnagar, A.-S.  
Journal of Enzyme Inhibition (1990), **4**, 169-178.

SCHADLER, M. H.; BUTTERSTEIN, G. M.; FAULKNER, B. J.; RICE, S. C.; WEISINGER, L.A.

Biology of Reproduction (1988), 38:817-820.

5

SERALINI, G. E.; MOSLEMI, S.

Molecular and Cellular Endocrinology (2001), 178: 117-131.

SASTRY, C. V. ; REDDY, RAO, K. ; SRINIVASA, RASTOGI, K.; JAIN, M. L.

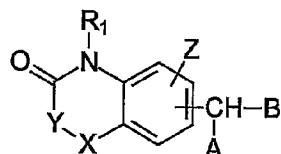
10 Indian Journal Chemistry Section B (1988) 27; 871-873.

YOUS, S. ; POUPAERT, J. H. ; LESIEUR, I. ; DEPREUX, P. ; LESIEUR, D.

Journal of Organic Chemistry (1994), 59 :1574-1576.

**REVENDICATIONS**

1. Utilisation d'un composé de formule (I) ci-dessous :



5

(I)

dans laquelle :

- .  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ( $C_1-C_6$ ), alkényle ( $C_1-C_6$ ), ou alkynyle ( $C_1-C_6$ ), linéaire ou ramifié,
- .  $X$  représente un atome d'oxygène, de soufre ou de sélénium ;
- 10 .  $Y$  représente une liaison simple ou un groupement  $CH_2$ , éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles inférieurs,
- .  $Z$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement hydroxy ou alkoxy linéaire ou ramifié,
- .  $A$  représente un noyau imidazole, triazole ou tétrazole,
- 15 .  $B$  représente un groupement choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, biphenyle ou encore un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique ayant de 5 à 10 chaînons et comprenant de 1 à 3 hétéroatomes, les groupements phényle, naphtyle, biphenyle et hétéroaryle étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ),
- 20 alcoxy ( $C_1-C_6$ ), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogène, ainsi que les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I), ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés de formule (I),
- 25 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'un cancer ou du psoriasis.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), le groupe B est choisi parmi :

- 30 - un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
- un hétérocycle pyridine.

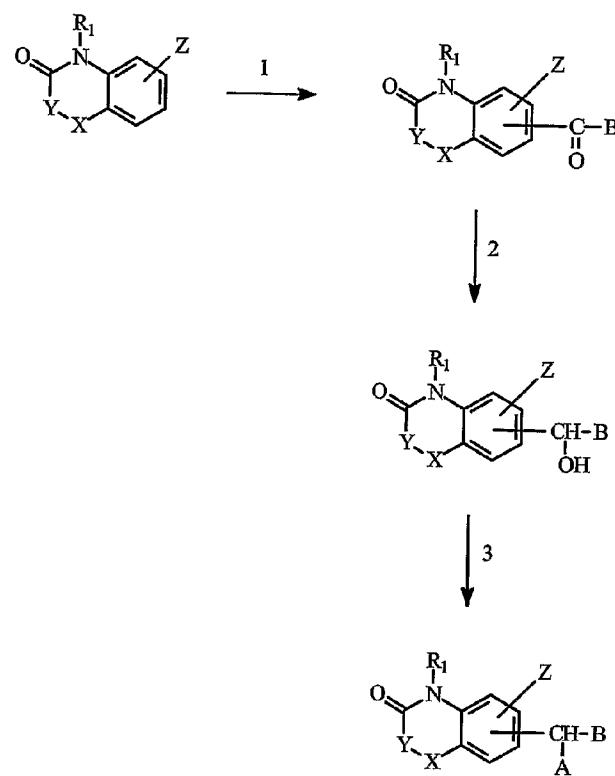
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.
- 5 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.
- 10 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), A représente un groupe 1,3-imidazolylique ou 1,2,4-triazolylique.
- 15 6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :
  - la 5-[(4-Cyanophényle)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one;
  - la 6-[(4-Cyanophényle)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
  - la 6-[(4-Cyanophényle)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
  - la 6-[(4-Cyanophényle)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
  - 20 - la 6-[(4-Cyanophényle)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
  - la 6-[(4-Cyanophényle)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-éthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
  - 25 - la 6-[(4-Cyanophényle)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one;
  - la 6-[(4-Cyanophényle)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-4-méthyl-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one ; et
  - la 7-[(4-Cyanophényle)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-4-méthyl-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one ;
- 30 - la 3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyle)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one ;
- le 4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]benzonitrile ;
- 35 - le 4-[(3-Méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]benzonitrile ;
- le 4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]benzonitrile ;

- Ia 3-Methyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one ;
- Ia 3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one ;
- 5 - Ie 4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile ; et
- 4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile

10 7. Composé inhibiteur de l'aromatase de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour son utilisation en tant que principe actif d'un médicament.

15 8. A titre de composé nouveau, un composé de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

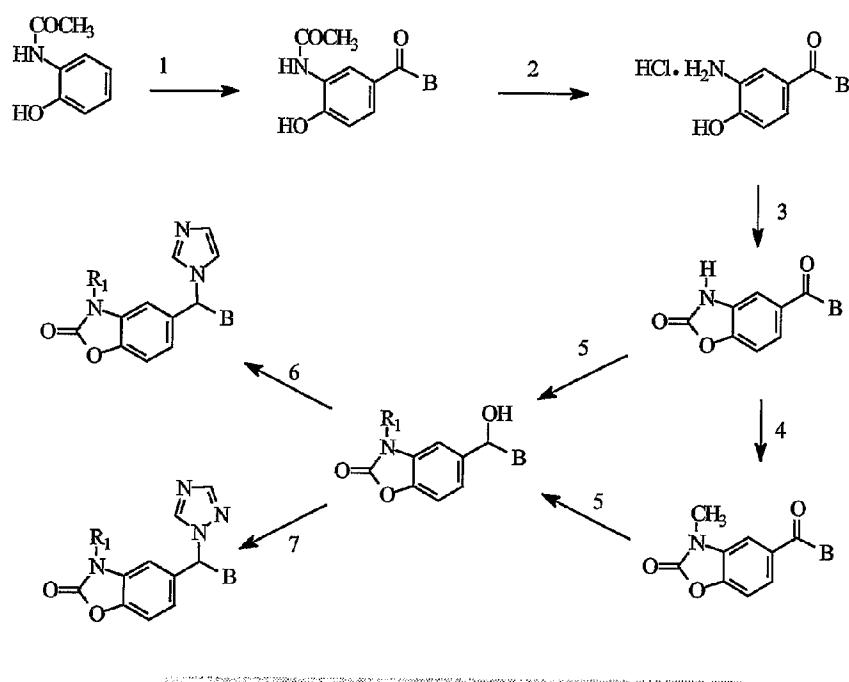
1/5



1.  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BCOCl}$  ou  $\text{PPA}$ ,  $\text{BCO}_2\text{H}$
2.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$
3.  $\text{CDI}$ , acetonitrile ou  $\text{SOCl}_2$ , triazole, acetonitrile

FIGURE 1

2/5



1.	$\text{AlCl}_3$ , DMF
2.	$\text{EtOH}$ , $\text{HCl}$
3.	Urine, $140^\circ\text{C}$
4.	$\text{K}_2\text{CO}_3$ , $\text{CH}_3\text{I}$ , acetone
5.	$\text{NaBH}_4$ , $\text{CH}_3\text{OH}$
6.	CDI
7.	$\text{SOCl}_2$ , 1,2,4-triazole

FIGURE 2

3/5

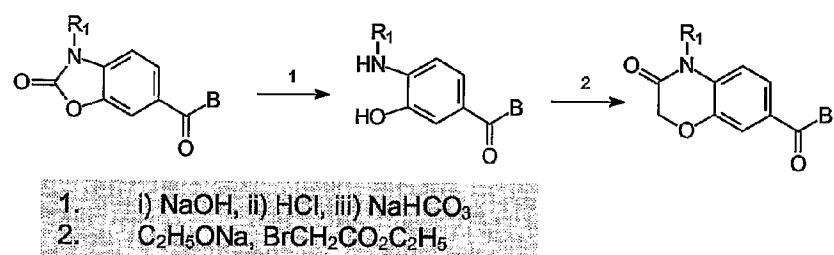


FIGURE 3

4/5

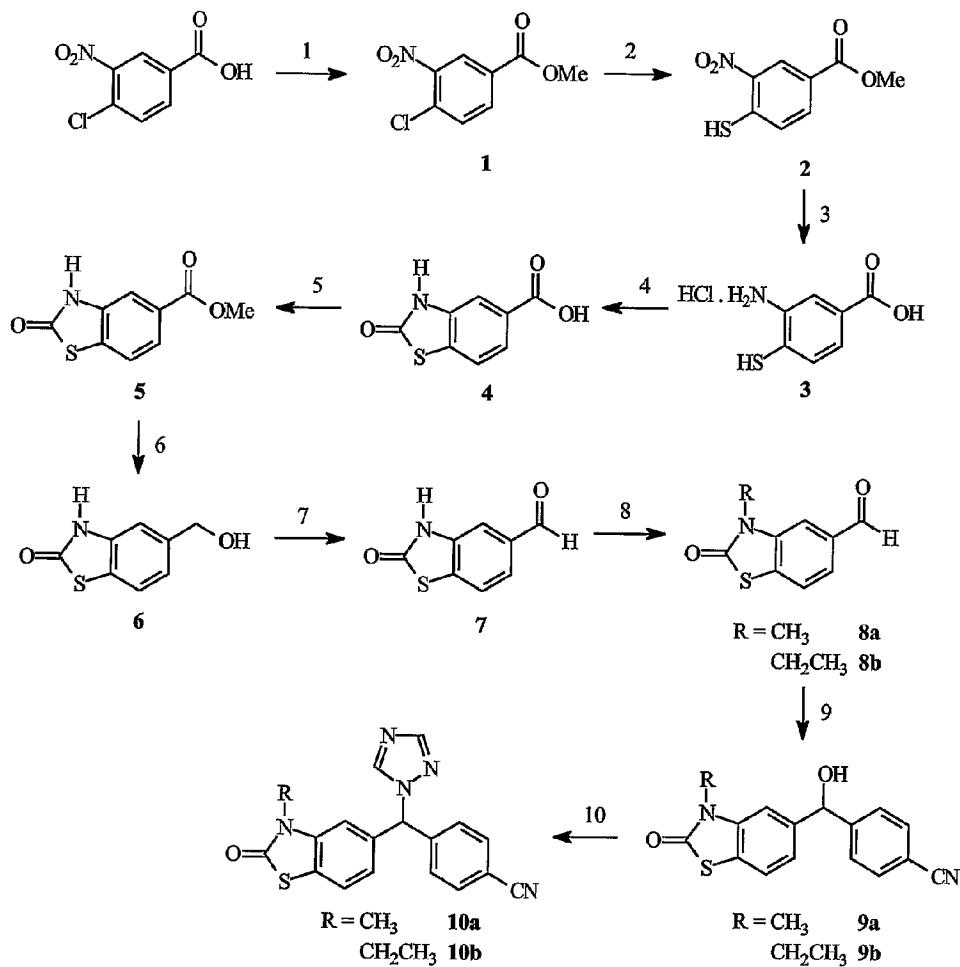


FIGURE 4

5/5

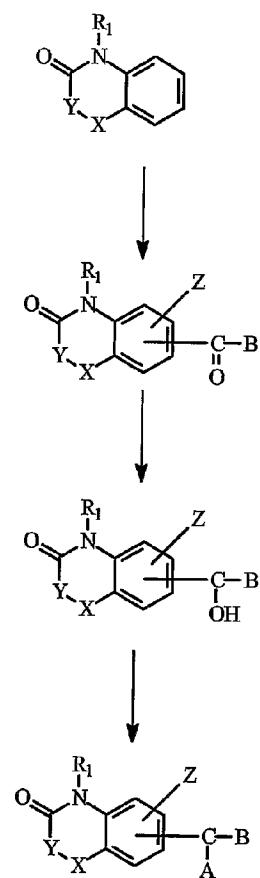


FIGURE 5